FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966

THÈSE

N° 609

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre ALLAMAND

Né le 7 Mai 1937, à Alger

Présentée et soutenue publiquement le 13 *juin* 1966

A propos de deux cas d'une forme particulière de dysostose métaphysaire comportant des modifications des phanères et obéissant à un mode de transmission récessif autosomique

Président : M. ROYER, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1966

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre ALLAMAND

Né le 7 Mai 1937, à Alger

Présentée et soutenue publiquement le 13 juin 1966

A propos de deux cas d'une forme particulière de dysostose métaphysaire comportant des modifications des phanères et obéissant à un mode de transmission récessif autosomique

Président : M. ROYER, Professeur

UNIV. LEIDEN

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1966

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Georges BROUET

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie et cytologie path.	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Bactériologie et virologie	Tournier (P.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
	Polonovski (J.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux Sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Denoix (P.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Génétique fondamentale	Lejeune (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Coury (Ch.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
	Kuss (R.)
	Verne (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
	Péquignot (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	N...
Pharmacologie	Cheymol (J.)
	Levy (Mlle J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Nezeloff (Ch.)
Bactériologie	Barbier (P.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Dreyfus (J.-Cl.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Histologie	Coujard (R.)
Parasitologie	Larivière (M.)
Pathologie expérimentale	Loeper (J.)
	Richet (G.)
Physiologie	Dejours (P.)
	Scherrer (J.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
	Roucayrol (J.-Cl.)
	Tubiana (M.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— cardiol. (Boucicaut)	Lenègre (J.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) - *Beaujon :* N... - *Cochin :* Leger (L.) - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) - *Saint-Antoine :* Gosset (J.) - *Salpêtrière :* Sicard (A.) - *Tenon :* Olivier (Cl.)	
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch)	Padovani (P.)
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— dermatol. (Saint-Louis)	Duperrat (F.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
— Génét. médic. (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Bernard (J.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)
— médicales : *Bicêtre :* Deparis (M.) - *Broussais :* Milliez (P.) - *Cochin :* Brouet (G.) - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) - *Lariboisière :* Sèze (S. de) *Pitié :* Dreyfus (G.) - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.) - *Saint-Antoine :* Boudin (G.).	
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	Debray (Ch.)
— médecine infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)

	MM.
Cliniques :	
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladie de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié)	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :* Lacomme (M.) - *Saint-Antoine :* Merger (R.).	
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Offret (G.)
— ophtalmolog. (Cochin)	Bregeat (P.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
— pédiatrie	Mozziconacci (P.)
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	Thieffry (S.)
— pneumo-phtisiologie (Laënnec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière)	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— traumat. et orthopédique (R.-Poincaré)	Judet (R.)
— urologique (Cochin)	Aboulker (P.)
— urologique (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	Laplane (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	Domart (A.)
— (Lariboisière)	Bouvrain (Y.)
— (Pitié)	Rambert (P.)
— (Rothschild)	Wolfromm (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	Poilleux (F.)

b) Professeurs a titre personnel :

Hématologie	André (R.)
	Bousser (J.)
Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses	Bastin (R.)
Médecine : Azerad (E.); Bour (H.); Grossiord (A.); Lambling (A.); Launay (Cl.); Payet (M.); Perrault (M.); Siguier (F.); Worms (R.).	
Neuro-chirurgie	Le Beau (J.)
Neurologie	Lhermitte (F.)
Neuro-psychiatrie	Pichot (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	Maduro (R.)
Pédiatrie	Polonovski (Cl.)
	Royer (P.)
Pneumo-Phtisiologie	Kreis (B.)
	Meyer (A.)
Rhumatologie	Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.)
	GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.)
	GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique .. .. SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.).
Conseillers administratifs : Mlle CHAINTREUIL (G.), M. FAYE (R.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.).

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.).
Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur ROYER

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a fait le très grand honneur de présider cette thèse.

A Monsieur le Docteur RIVRON

Ancien Chef de Clinique
à la Faculté de Médecine de Paris
Chef du Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier du Mans

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de toute notre gratitude.

A Monsieur le Docteur MAROTEAUX

Chargé de Recherches au C.N.R.S.

Qui nous a guidé dans la rédaction de cette thèse.

A NOS MAITRES
DU CENTRE HOSPITALIER D'ANGERS

A NOS MAITRES
DU CENTRE HOSPITALIER DU MANS

INTRODUCTION

En 1934, Murk Jansen publiait la première observation d'une affection osseuse dont les lésions, localisées uniquement aux métaphyses, entraînent d'importantes perturbations de la croissance longitudinale des os. Cette affection, désignée sous le vocable de « dysostose métaphysaire », ne s'accompagne en règle d'aucun trouble métabolique.

Il fallut attendre 1949 pour que Schmid publie un nouveau cas, différent du reste par bien des points de celui de Jansen, mais s'y rattachant par la localisation des lésions à la zone métaphysaire.

Depuis lors, il est devenu habituel de distinguer deux formes cliniques et d'y joindre les cas publiés.

A la forme de Jansen, la plus rare et la plus sévère, s'attachent les noms de Cameron et Young, Weil, Gram et collaborateurs.

A la forme de Schmid, ceux de Lenk, Bouissou et Gay, Maroteaux et Lamy, Evans et Caffey, Mau, Spahr, de Toni, Peterson, Daeschner et collaborateurs, Vaandrager.

Récemment cependant, quelques observations ont été publiées et leurs auteurs ont constaté qu'il leur était impossible de les classer dans le cadre habituel tout en s'accordant pour dire qu'il s'agissait bien de dysostoses métaphysaires. C'est ainsi que Maroteaux faisait état de « formes partielles » et que Mac Kusick rapportait quelques cas analogues où il signalait des modifications des phanères.

Ayant été frappé par la similitude de ces observations et ayant eu l'occasion d'observer deux cas semblables dans le Service de Pédiatrie de l'Hôpital du Mans (Docteur Rivron), nous avons pensé qu'il pourrait être intéressant d'en publier l'observation et d'en discuter l'autonomie.

OBSERVATION

C'est sur les conseils du médecin d'hygiène scolaire que les enfants Dominique et Joël R... viennent en consultation. Tous deux présentent un tableau clinique analogue, dominé par un retard statural important.

Appartenant à une famille de sept enfants, ils occupent respectivement les quatrième et cinquième places dans la fratrie. Les parents ne sont pas consanguins.

Du côté paternel, il n'est pas noté de cas analogue. Le père, âgé de trente-neuf ans, mesure 1,71 m. Il a un frère, plus jeune, mesurant 1,65 m. Celui-ci est marié, a deux enfants de taille normale.

Du côté maternel, on apprend que l'arrière-grand-mère des enfants, âgée de quatre-vingt-six ans, est de très petite taille et a des jambes arquées. En l'absence d'étude clinique et radiologique, il est impossible d'affirmer qu'elle soit atteinte de la même affection que les enfants. La mère, âgée de trente-neuf ans, mesure 1,53 m, mais ne présente aucune anomalie évidente. Elle est l'aînée de onze enfants, parmi lesquels on note que :

— deux sont morts : l'un à l'âge de vingt ans d'une cardite rhumatismale ; l'autre à l'âge de huit jours ;

— l'une des sœurs, qui occupe le troisième rang dans la fratrie, est de petite taille (1,46 m), mais sans déformation des membres ; elle a six enfants de taille normale ;

— l'un des frères (cinquième dans la fratrie) a quatre enfants qui présentent des jambes arquées, mais sont de taille normale.

Enfin, les deux petits malades ont cinq frères et sœurs :

— l'aîné, Jean-Claude, dix-sept ans, mesure 1,79 m ;

— Michel, quinze ans, mesure 1,70 m ;

— Nicole, quatorze ans, mesure 1,60 m ;

— Jean-Jacques, cinq ans, mesure 1,05 m ;

— Véronique, trois ans, mesure 92 cm.

Tous ont un développement normal et les radiographies des deux plus jeunes se sont révélées tout à fait normales.

Première observation

Dominique R..., née le 4 septembre 1953 (elle est âgée de neuf ans et demi lors de la première consultation), quatrième enfant de la famille, est née à terme. L'accouchement a eu lieu à domicile et s'est déroulé sans histoire. L'enfant a crié aussitôt, pesait environ 3 kg, mais n'a pas été mesurée. Cependant, aux dires de ses parents, elle paraissait déjà très petite. Elle commence à marcher vers quinze mois et l'on remarque que ses jambes sont arquées. En 1957, Dominique et son frère Joël sont amenés en consultation chez un spécialiste, les parents s'inquiétant de leur croissance très faible. On ignore ce qu'il est résulté de cette consultation, mais il semble que les enfants aient alors reçu un traitement vitaminique (vitamine D).

A l'âge de six ans, Dominique va à l'école. Le travail scolaire est médiocre bien que l'on ne puisse parler de retard mental. Enfin, durant toute la période précédant la consultation, Dominique n'a présenté aucune affection sérieuse.

Lors de l'examen, le nanisme est évident. L'enfant, âgée de neuf ans et demi, mesure 86 cm, soit d'après les abaques de R. Scholler un retard de 33 %. Le poids est de 15,400 kg, soit + 28 % par rapport à la taille.

Revue un an plus tard, à l'âge de dix ans neuf douzièmes, on constate qu'elle mesure 87,5 cm (soit un gain de 1,5 cm) et pèse 17 kg. Les mensurations sont les suivantes :

— Taille	87,5	cm
— Segment inférieur	33,5	»
— Segment supérieur	54	»
— Longueur membre supérieur	37,5	»
— Longueur avant-bras	21	»
— Longueur main	10,5	»
— Longueur membre inférieur	42	»
— Longueur jambe	20,5	»
— Malléole-sol	4	»
— Taille assise	57	»
— Diamètre bi-acromial	26	»
— Diamètre bi-crête	18,5	»
— Périmètre crânien	51	»
— Périmètre thoracique	58	»

— Rapport S.I./S.S. = 0,62

L'aspect de l'enfant est très particulier. De face, on est frappé par la déformation en parenthèse des membres inférieurs, qui apparaissent très courts avec des cuisses volumineuses. Même déformation, mais moins flagrante au niveau des membres supérieurs.

De profil, on note surtout l'exagération de l'ensellure lombaire. Lors de la marche, l'enfant avance en se dandinant.

L'étude du fonctionnement articulaire a permis de noter : une limitation de l'extension de l'avant-bras sur le bras (150° environ), ainsi qu'une limitation discrète des mouvements de rotation de la hanche.

Si la face, le crâne, le thorax sont d'aspect normal, les mains sont en revanche courtes et trapues avec des doigts boudinés et des ongles très courts. Il en va de même pour les pieds.

Les cheveux sont fins et clairsemés, les sourcils et les cils peu fournis. Les dents sont petites et légèrement crênelées.

Le reste de l'examen somatique s'est révélé négatif.

Divers examens biologiques ont été effectués, dont voici les résultats :

	1963	1964
— Phosphorémie	40 mg ‰	54 mg ‰
— Calcémie	100 mg ‰	100 mg ‰
— Phosphatases alcalines ...	4 unités Bod.	3,8 unités Bod.
— Ionogramme :		
— sodium	3,16 g ‰	(137,3 mEq)
— potassium	155 mg ‰	(3,9 mEq)
— chlorures	3,62 g ‰	(101,9 mEq)
— R.A.	41 volumes	(18,6 mEq)
— protides	80 g ‰	(17,6 mEq)
— sérine	44 g ‰	
— globulines	36 g ‰	
— S./G. = 1,22		
— lipides	8 g ‰	
— urée sanguine	0,30 g ‰	
— Calciurie des vingt-quatre heures :		
— volume des urines	720 cm^3	
— calcium par litre	200 mg	
— calcium par 24 heures ..	144 mg	

— Enfin, il n'y avait ni sucre, ni albumine, ni acétone dans les urines.

Un examen ophtalmologique complet s'est révélé normal. Il n'y avait pas, en particulier, d'opacité cornéenne ou cristallinienne à l'examen à la lampe à fente.

Radiologiquement, il existe des altérations métaphysaires surtout nettes aux deux extrémités du tibia et du péroné. L'extrémité tibiale supérieure est le siège d'un évasement brusque de la zone métaphysaire dont la structure est irrégulière et d'aspect rongé. Cette zone présente à la périphérie une ligne de condensation très dentelée. Les noyaux épiphysaires sont homogènes dans leur structure et leurs contours sont réguliers. Il faut cependant signaler un amincissement de leur partie interne.

La métaphyse de l'extrémité inférieure du fémur est également atteinte, mais moins sévèrement. En revanche, le col fémoral est sensiblement normal. Aux membres supérieurs, seules les extrémités supérieure de l'humérus et inférieure du radius sont atteintes.

Le crâne, les côtes, les clavicules, le bassin, les os du carpe et du tarse, les vertèbres (en dehors de quelques discrètes irrégularités des plateaux vertébraux) peuvent être considérés comme normaux.

Les métacarpiens et les phalanges sont courts et leurs métaphyses sont anormales. Ces dernières présentent un bord crênelé et sont parfois déprimées en cupules. Elles contrastent avec la netteté des épiphyses et en particulier celles des troisièmes phalanges qui sont très denses. Enfin, nous avons relevé des altérations identiques aux pieds.

Deuxième observation

Joël R..., né le 25 avril 1956, présente le même tableau clinique que sa sœur.

Cinquième enfant de la famille, il est né à terme. L'accouchement a eu lieu à domicile et s'est normalement déroulé. L'enfant a crié aussitôt. Les parents, inquiets en raison du nanisme de la sœur, l'ont mesuré dès sa naissance. Sa taille, 50 cm, était normale.

Le développement psycho-moteur a été satisfaisant. L'enfant commence à marcher à dix mois. Le retard statural s'est rapidement manifesté, puisque dès 1957 l'enfant est amené en consultation avec sa sœur chez un spécialiste.

Comme pour Dominique, on ne sait au juste quelles ont été les conclusions de cet examen. Il semble, cependant, que l'enfant ait reçu un traitement vitaminique.

Dans les années qui ont précédé la consultation, aucune affection importante n'est signalée.

A l'examen, le retard statural est net, mais il est moins marqué que chez la sœur. L'enfant, âgé de sept ans deux douzièmes lors de la première consultation, mesure 94 cm, soit d'après les abaques de R .Scholler un retard de 22 %. Le poids est de 17,400 kg, soit + 22 % par rapport à la taille.

Lors de la deuxième consultation, un an plus tard, l'enfant mesure 98 cm et pèse 18 kg. Ses mensurations sont les suivantes :

— Taille	98	cm
— Segment inférieur	40	»
— Segment supérieur	58	»
— Longueur membre supérieur	39	»
— Longueur avant-bras	23	»
— Longueur main	11,5	»
— Longueur membre inférieur	48	»
— Longueur jambe	23,5	»
— Malléole-sol	4,5	»
— Taille assise	58,5	»
— Diamètre bi-acromial	26	»
— Diamètre bi-crête	18	»
— Périmètre crânien	52,5	»
— Périmètre thoracique	60	»

— Rapport S.I./S.S. = 0,68

L'examen clinique est analogue à celui de Dominique.

Il existe, en effet, un nanisme (— 22 %) avec raccourcissement électif des membres. Les membres inférieurs sont déformés en parenthèse. La démarche est dandinante et il existe une très discrète limitation de la rotation de la hanche.

Aux membres supérieurs, on constate une limitation de l'extension de l'avant-bras.

De profil, existe une exagération de l'ensellure lombaire (moins marquée que chez Dominique). Comme chez la sœur, on note l'aspect court et trapu des mains et des pieds.

Les doigts sont courts et boudinés, les ongles très petits. L'aspect clairsemé de la chevelure est ici peu marqué.

Les examens biologiques effectués ont donné les résultats suivants :

	1963	1964
— Phosphore	48 mg ‰	51 mg ‰
— Calcium	100 mg ‰	100 mg ‰
— Phosphatases alcalines	6 unités Bod.	4,4 unités Bod.
— Ionogramme :		
— sodium	3,19 g ‰	(138,6 mEq)
potassium	147 mg ‰	(3,7 mEq)
— chlorures	3,62 g ‰	(101,9 mEq)
— R.A.	48 volumes	(21,8 mEq)
— protides	74 g ‰	(16 mEq)
— sérine	37 g ‰	
— globulines	37 g ‰	
S./G. = 1		
— lipides	6,50 g ‰	
— urée sanguine	0,20 g ‰	
— Dans les urines :		
— volume recueilli en 24 h	700 cm^3	
— calcium par litre	240 mg	
— calcium par 24 h	168 mg	

— Il n'y avait ni sucre, ni albumine, ni acétone.

Radiologiquement, l'aspect est identique à celui de Dominique et l'on note les mêmes particularités, à savoir :

— inégalité de répartition des altérations métaphysaires qui prédominent sur le tibia et le péroné ;

— intégrité des hanches ;

— atteinte des métaphyses des petits os des mains et des pieds.

LEGENDES DES FIGURES

(*Planches I à V*)

- DOMINIQUE R...

Planche I

— Aspect général : de face, de profil.
— Photographie comparative avec un enfant du même âge de taille normale.
— Aspect des mains.

Planche II

— Membre inférieur, vue d'ensemble : atteinte des métaphyses fémorale inférieure, tibiales supérieure et inférieure.
— Radiographie du bassin : atteinte très discrète du col.
— Radiographie du genou où les lésions sont les plus importantes.
— Radiographie de la main : phalanges courtes et trapues, netteté des épiphyses.

Planche III

— Chevelure clairsemée.
— Cheveux secs, cassants.
— Vue de détail de la hanche : atteinte métaphysaire minime.

- JOEL R...

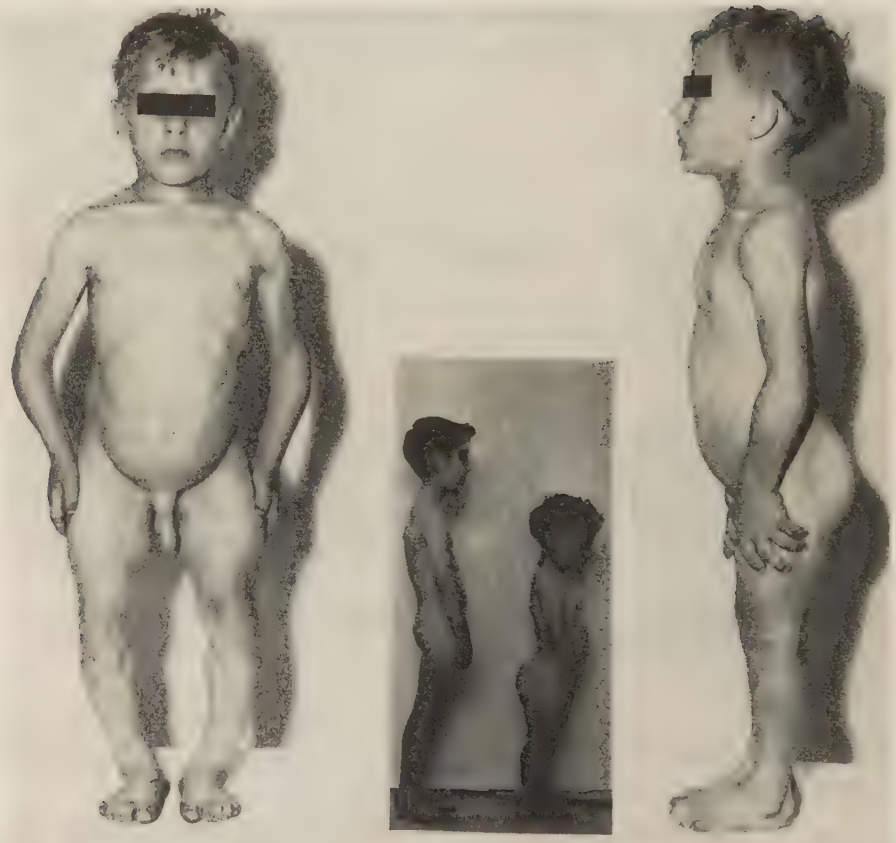
Planche IV

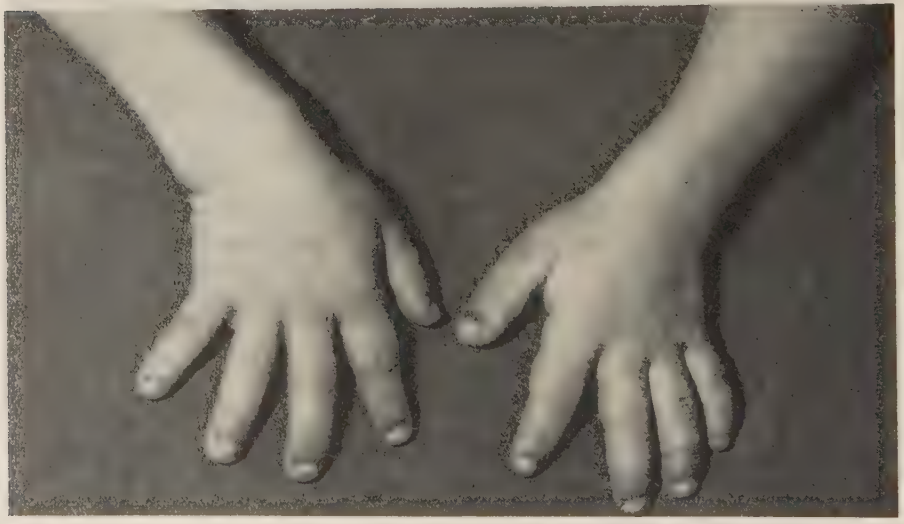
— Aspect général :
a) de face : incurvation des M.I. ;
b) de profil : exagération de l'ensellure lombaire.
— Photographie comparative avec un enfant du même âge de taille normale.
— Aspect des mains : courtes et trapues ; ongles courts et friables.

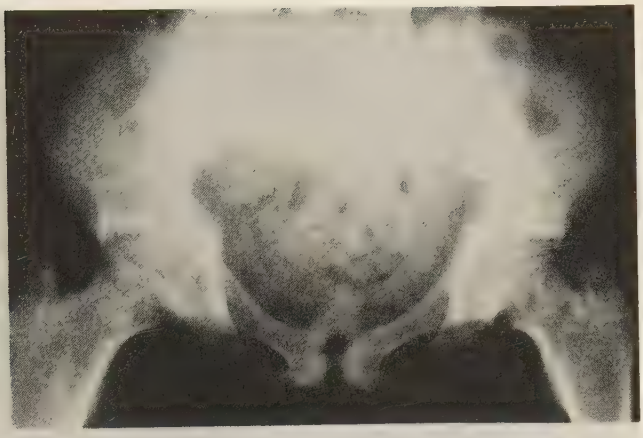
Planche V

— Etude radiologique : aspect sensiblement comparable à celui de Dominique.

PLANCHE I







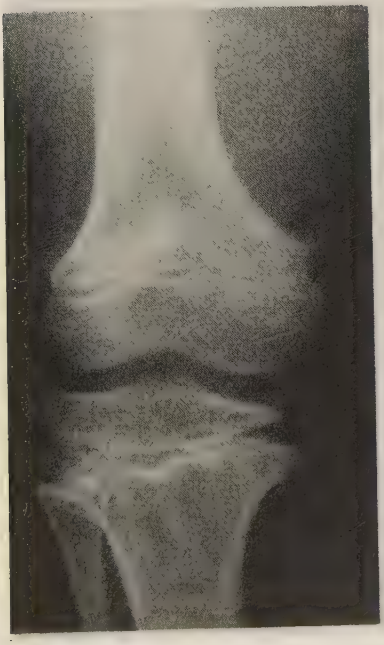
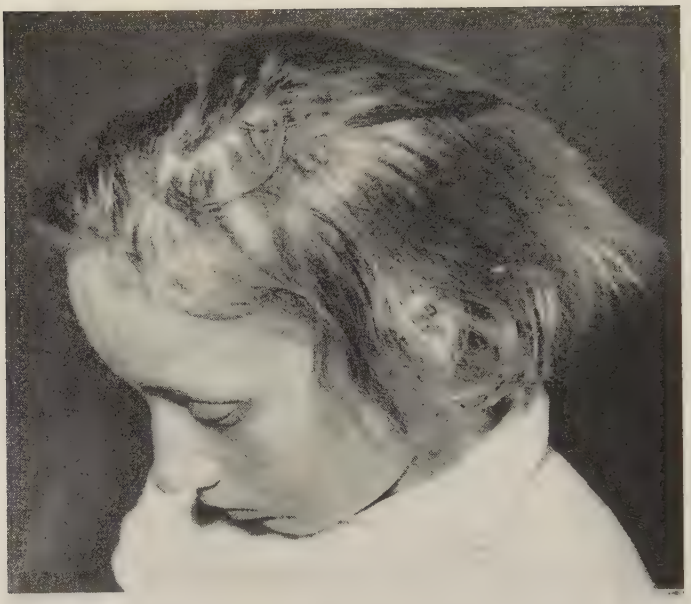
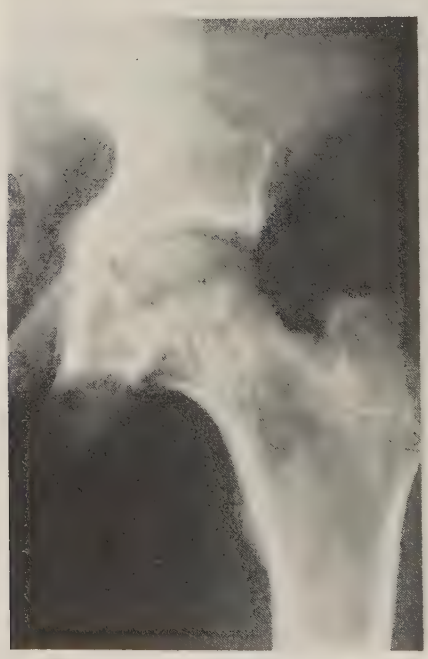


PLANCHE III





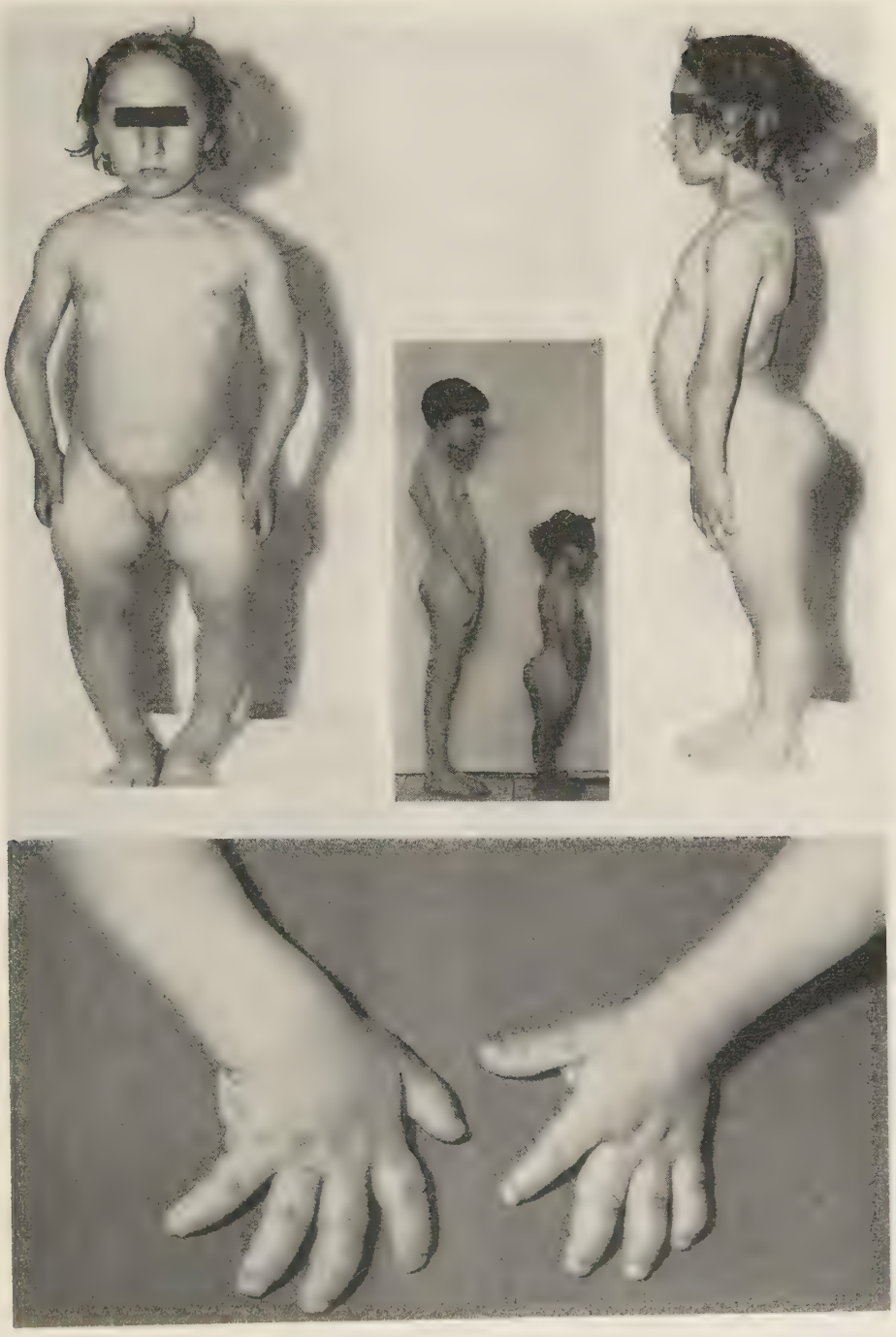
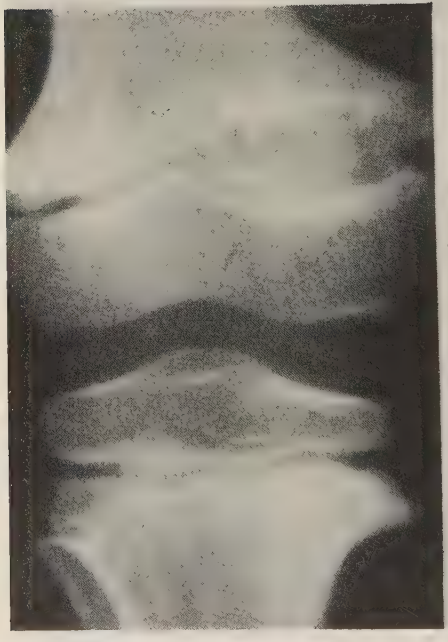
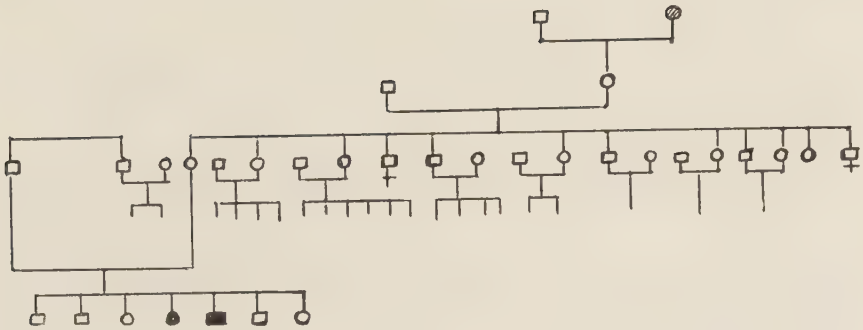


PLANCHE V



Arbre généalogique de la famille R...



● *sujet atteint,*

⊘ *sujet suspect non examiné.*

DISCUSSION

L'aspect clinique des enfants nous avait fait envisager la possibilité :

— soit d'une hypophosphatasie ;

— soit d'un rachitisme vitamino-résistant ;

d'autant que ces affections peuvent entraîner des altérations métaphysaires importantes.

Le fait que les dosages sanguins du phosphore, du calcium et des phosphatases alcalines se soient révélés normaux va à l'encontre de ces diagnostics. L'échec d'un traitement par la vitamine D ne peut par contre servir d'argument, car on ne peut affirmer qu'il ait été prescrit aux doses massives conseillées ni même qu'il ait été, seulement, sérieusement appliqué.

L'hypothèse d'une chondrodystrophie devait être évoquée du fait :

— de la négativité des explorations biologiques ;

— et aussi des images radiologiques.

Dans ce cadre, l'achondroplasie pouvait être éliminée sur l'aspect normal du crâne, du bassin et de la colonne vertébrale.

La dysplasie poly-épiphysaire ou plutôt épiphyso-métaphysaire ne saurait non plus être retenue. En effet, les lésions métaphysaires s'accompagnent alors d'importantes anomalies épiphysaires que nous ne retrouvons pas chez nos malades. D'autre part, les corps vertébraux sont habituellement anormaux.

Le nanisme micromélique, associé à des malformations ectodermiques discrètes, pouvait faire évoquer un syndrome d'Ellis et Van Creveld. Mais à l'inverse, l'absence de polydactylie et de malformation cardiaque semble devoir faire rejeter cette hypothèse et il paraît probable que certaines formes incomplètes de ce syndrome puissent être assimilées aux cas de nos malades.

En définitive, le diagnostic de dysostose métaphysaire paraît le plus vraisemblable, du fait surtout de la localisation des lésions aux seules métaphyses.

Deux formes d'inégale gravité sont habituellement distinguées :

1° *La forme de Jansen,* exceptionnelle, se caractérise par un retard de croissance important.

— L'atteinte des métaphyses est extrêmement sévère. Elles sont considérablement élargies, leur structure est très irrégulière, spongieuse, granitée. Les lésions atteignent la plupart des os longs, mais intéressent également les mains, les pieds, le calcanéum, cotyles et glènes.

— Les diaphyses sont courtes et massives, le col fémoral, également raccourci, est déformé en varus.

— Les épiphyses sont normales et ceci est constamment signalé dans les observations. Les anomalies radiologiques disparaissent avec la soudure des cartilages de conjugaison, rendant impossible le diagnostic chez l'adulte.

— Il faut signaler les anomalies biologiques notées par GRAM et collaborateurs qui font état, dans leur observation, d'une hypercalcémie avec hypophosphorémie et hypophosphatémie.

Tous les cas actuellement relatés concernent des garçons dont la famille est normale.

2° *La forme de Schmid* est plus fréquente.

— Le retard statural y est moins important. L'aspect des enfants est assez particulier, en raison non seulement de l'incurvation et de la brièveté des membres ou de l'exagération de la lordose lombaire, mais surtout de l'élargissement du bassin. Celui-ci est dû à la *coxa vara* qui entraîne une démarche dandinante, parfois comparée à celle d'un canard.

— Le crâne, la face et les extrémités sont normaux dans cette forme. Sur les radiographies, on note l'atteinte des métaphyses qui sont élargies et de structure irrégulière, granitée. La limite de la métaphyse est déchiquetée, dentelée.

— La bande claire du cartilage est élargie.

— Les noyaux épiphysaires sont normaux. Les lésions prédominent aux extrémités fémorales et tibiales, à la métaphyse proximale de l'humérus, à l'extrémité distale du radius et du cubitus.

— Les extrémités costales peuvent être atteintes, ainsi que les vertèbres où de petites anomalies sont parfois signalées.

— Les mains et les pieds sont épargnés.

— Aucune anomalie biologique n'a été notée, en particulier lors de l'étude du bilan phospho-calcique, de la phosphatase alcaline et par la chromatographie urinaire des acides aminés.

La transmission dominante de la maladie est prouvée par de nombreuses généalogies.

L'étude de nos deux observations ne nous a pas permis de les faire entrer dans ce cadre.

Si l'atteinte des extrémités est observée dans la forme de Jansen, l'aspect radiologique n'est nullement comparable.

La forme de Schmid serait plus proche, mais l'atteinte des hanches y est constante, alors que les extrémités sont normales.

En étudiant la littérature, nous avons trouvé quelques observations semblables aux nôtres.

Ainsi, P. Maroteaux publiait en 1963 dans *La Presse Médicale* un article intitulé « Les formes partielles de la dysostose métaphysaire », où il soulignait à propos de cinq observations un certain nombre de caractères que nous retrouvons chez nos deux malades.

Etudiant les affections génétiques dans la population des Amish, Mac Kusick y observait deux affections assez fréquentes :

— le syndrome d'Ellis et Van Creveld ;

— et « un deuxième type de nanisme qui s'apparente par les lésions squelettiques à la dysostose métaphysaire ».

Dans ce dernier cas, il insistait sur l'existence d'anomalies des phanères. Anomalies retrouvées rétrospectivement dans deux des cinq observations de P. Maroteaux et, également, chez nos malades.

En novembre 1964, Herman Lodin et Irène Sjögren publiaient dans les *Acta Paediatrica* d'Uppsala, sous le titre de « Chondro-ectodermal dysplasia », l'observation de deux enfants, frère et sœur, présentant :

— des anomalies ectodermiques ;

— et des lésions osseuses uniquement localisées aux métaphyses.

Pour notre part, nous pensons que l'absence de polydactylie et de malformation cardiaque ne permet pas d'inclure ces cas dans le cadre du syndrome d'Ellis et Van Creveld ; mais que la stricte localisation des lésions osseuses aux métaphyses les rattache à la dysostose métaphysaire, l'existence d'anomalies ectodermiques venant y apporter une note originale.

Nous esaierons donc de dégager les caractères cliniques, radiologiques et génétiques communs à ces observation, afin d'en faire mieux ressortir l'originalité.

Cliniquement, les sujets atteints présentent un nanisme micromélique. Il est, en général, important. Mac Kusick cite le cas d'une femme de quarante-neuf ans, mesurant 1,22 m.

Dans les observations de P. Maroteaux, la taille est de :

— 121 cm pour un garçon de treize ans ;
— 113,5 cm pour une fille de dix ans ;
— 100 cm » de six ans ;
— 103,5 cm » de huit ans ;
— 112 cm » de quatorze ans.

Dans celles de Herman Lodin, la taille est de :

— 82 cm pour un garçon de cinq ans et demi ;
— 72 cm pour une fille de quatre ans.

Nos deux malades mesuraient respectivement :

— Dominique (fille) : 87,5 cm à onze ans ;
— Joël : 98 cm à huit ans.

Ce retard statural ne s'accompagne pas de retard intellectuel bien que le travail scolaire soit assez régulièrement considéré comme médiocre.

L'atteinte osseuse intéresse les os longs :

— Les membres sont courts, *surtout les membres inférieurs* qui ont un aspect massif avec des cuisses énormes, parfois incurvés en parenthèses (nos deux observations, l'observation de P. Maroteaux), leurs extrémités sont courtes et trapues.

— La paume des mains est petite, carrée ; les doigts gros, boudinés. Mac Kusick signale une hyperlaxité ligamentaire de la main que nous n'avons pas retrouvée et qui n'est pas signalée par P. Maroteaux.

— Le crâne, la face sont normaux dans toutes les observations.

— Le rachis présente une exagération de la lordose lombaire :
  — non signalée par Mac Kusick ;
  — elle existe dans les trois observations de P. Maroteaux ;
  — et revêt un caractère très accentué dans nos deux cas.

— Le thorax est normal ainsi que le bassin.

C'est Mac Kusick qui a particulièrement insisté sur les anomalies des phanères :

— ongles courts ;
— cheveux fins, clairsemés ;
— cils et sourcils presque absents.

P. Maroteaux a retrouvé les modifications des cheveux dans deux des cinq cas. Pour les trois autres, originaires d'Algérie, il pense que certains facteurs raciaux aient pu modifier la manifestation du gêne.

Herman Lodin parle, chez ses deux malades :

— d'ongles courts, friables ;

— de cheveux fins, cassants, « like cotton grass ».

Dans nos deux cas, l'atteinte est surtout nette chez Dominique.

Enfin, Mac Kusick signale l'existence chez plusieurs sujets d'un syndrome cœliaque, que nous n'avons pas retrouvé pour notre part.

Les examens radiographiques du squelette mettent en évidence un caractère essentiel : la stricte localisation des lésions aux métaphyses. Ce qui nous permet de rattacher ces observations au cadre de la dysostose métaphysaire.

La répartition des lésions est assez particulière et fait, à notre avis, l'originalité de ces observations :

— Les lésions sont plus importantes aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs ; elles prédominent le plus souvent aux genoux.

P. Maroteaux rapporte même une observation où seules les métaphyses inférieures des fémurs sont atteintes.

Le fait le plus frappant que l'on retrouve dans tous les cas est l'atteinte très discrète, voire absente du col fémoral.

Enfin, il existe des atteintes des métacarpiens, des phalanges et des métatarsiens, ce qui explique l'aspect court et massif des extrémités.

Aucune anomalie biologique n'est notée dans l'ensemble des cas étudiés.

Pour ce qui est du mode de transmission, Mac Kusick, après avoir étudié trente-cinq fratries avec un ou plusieurs sujets atteints et obtenu quelques données sur vingt autres, conclut que : « La transmission obéit à un mode récessif autosomique. »

P. Maroteaux, pour sa part, écrit que : « Nous avons étudié trois enfants d'une même fratrie dont les parents sont normaux, ce qui suggère une transmission récessive autosomique ».

Quant à Herman Lodin, ses observations appartiennent pour lui à un syndrome de transmission récessive non liée au sexe. Les deux enfants, frère et sœur, ont en effet des parents normaux.

Nos observations entrent dans ce cadre puisqu'elles concernent deux enfants d'une famille de sept, dont les parents sont normaux.

CONCLUSION

Notre observation, confrontée avec les quelques observations similaires que nous connaissons, semble donc accréditer l'hypothèse d'une forme particulière de dysostose métaphysaire.

Cette forme se caractériserait cliniquement par un retard statural plus ou moins important, la réduction de taille étant due, essentiellement, à la brièveté des membres inférieurs. Ces derniers peuvent être déformés en varus ou en valgus. L'existence d'une exagération de la lordose lombaire est fréquemment signalée.

Les extrémités sont toujours atteintes, les mains sont courtes et trapues, les doigts boudinés avec des ongles très courts. Les pieds présentent un aspect semblable.

Comme l'a signalé Mac Kusick, il existe fréquemment des modifications des cheveux, cils et sourcils.

Radiologiquement, seules les métaphyses sont atteintes, ce qui nous a permis, du reste, de rattacher cette forme au cadre des dysostoses métaphysaires. Deux points sont constamment signalés dans les observations :

— l'aspect pratiquement normal des hanches ;

— l'atteinte constante des extrémités.

Biologiquement, aucune anomalie n'est relevée.

Enfin, du point de vue génétique, tous les auteurs sont d'accord pour envisager une transmission récessive autosomique de la maladie.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
ROYER

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

Bakwin (H.) et Krida (A.). — Familial metaphysial dysplasia. (*Amer. J. Dis. Child.*, 1937, 53, 1521-1527.)

Biezins (A.). — Ueber die Osteochondritis subepiphysarea. (*Acta Soc. Med. « Duodecim »*, 1939, 27 B, 1-37.)

Bouissou (H.) et Gay (R.). — A propos d'un cas de maladie de Morquio (cas familial). (Résumé dans *Arch. Franç. Pédiat.*, 1956, 13, 919.)

Cameron (J.A.J.), Young (W.B.) et Sissons (H.A.). — Metaphyseal dysostosis. (*J. Bone Joint Surg.*, 1954, 36 B, 622-626.)

Catel (W.). — Differential diagnostische Symptomatologie von Krankheiten des Kindesalters. (Stuttfart, G. Thieme, 1951, 35-36.)

Cosnard (Madeleine). — A propos d'un cas de syndrome d'Ellis et Van Creveld chez l'adulte. (*Thèse*, Rennes, 1962, n° 258.)

Daeschner (C.W.), Singleton (E.B.), Hill (L.L.) et Dodge (W.F.). — Metaphyseal dysostosis. (*J. Pediat.*, 1960, 57, 844.)

Evans (R.) et Caffey (J.). — Metaphyseal dysostosis ressembling vitamin D. refractory rickets. (*Amer. J. Dis. Child.*, 1958, 95, 640-648.)

Fairbank (T.). — An atlas of general affections of the skeleton. (Livingston ed., 1951, 85-88.)

Freycon (F. et M.T.). — Revue critique : la dysostose métaphysaire. (*Pédiatrie*, 1963, t. XVIII, n° 6, 733-735.)

Gram (P.B.), Fleming (J.L.), Frame (B.) et Fine (G.). — Metaphyseal chondrodysplasia of Jansen. (*J. Bone Joint Surg.*, 1959, 41 A, 951-959.)

Hassler (E.). — Zur kenntnis der dysostosis enchondralis chondrodystrophia adolescentium sive tarda. (*Mschr. Kinderheilk.*, 1936, 67, 379-392.)

Huhne (T.) et Schonfeld (H.). — Eine eigenartige Wachstumsstörung im Kindesalter. (*Mschr. Kinderheilk.*, 42, 267-286.)

Jansen (M.). — Ueber atypische chondrodystrophie (Achondroplasie) und über eine noch nicht beschriebene angeborene Wachstumsstörung des Knochensystems : Metaphysäre Dysostosis. (*Ztschr. Orthop. Chir.*, 1934, 61, 255-286.)

Kozlowski (K.) et Czeslaw Zychowicz. — Metaphyseal dysostosis of mixed type in a female child. (*Am. J. of Roentgenol.*, 1962, 88, n° 3, 4443-449.)

Kozlowski (K.). — Metaphyseal dysostosis : report of five familial and two sporadic cases of a mild type. (*Amer. J. of Roentgenol.*, 1964, 91, n° 3, 602.)

Mc Kusick (V.A.). — Dysostose métaphysaire et modification des cheveux. Un nouveau (?) syndrome de transmission récessive autosomique. (*La Presse Médicale*, 1964, 72, 907-908.)

Lamy (M.) et Maroteaux (P.). — Les chondrodystrophies génotypiques. (Paris, L'Expansion Scientifique Française, 1960.)

Lenk (R.). — Hereditary metaphyseal dysostosis. (*Am. J. of Roentgenol.*, 1956, 76, 569-575.)

Lodin (Herman) et Sjogren (Irène). — Chondro-ectodermal dysplasia (Ellis et Creveld's syndrome). Two certain and two probable cases in the same family. (*Acta Paediatrica*, Uppsala, novembre 1964, 53, 583-590.)

Maroteaux (P.) et Lamy (M.). — La dysostose métaphysaire. (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1958, 34, 1729-1735.)

Maroteaux (P.), Svart (P.), Lefebvre (J.) et Royer (P.). — Les formes partielles de la dysostose métaphysaire. (*La Presse Médicale*, 1963, 71, n° 30, 1523-1526.)

Mau (H.). — Wesen und Bedeutung der Enchondralen Dysostosen. (Stuttgart, G. Thieme, 1958, 148-153.)

Muller (G.M.) et Sissons (H.A.). — A case of renal rickets simulating « metaphysial dysostosis ». (*J. Bone Joint Surg.*, 1951, 33 B, 231-239.)

Peterson (J.C.). — Metaphyseal dysostosis : questionably a form of vitamin D resistant rickets. (*J. Pediat.*, 1962, 60, 656.)

Schmid (F.). — Beitrag zur dysostosis enchondralis metaphysaria. (*Mschr. Kinderheilk.*, 1949, 97, 393-397.)

Schmidt (B.J.), Becak (W.), Becak (M.L.), Soibelman (I.), Silva (de), Queiroz (A.), Lorga (A.P.), Secaf (F.), Antonio (C.F.) et Andrade Carvalho (A. de). — Metaphyseal dysostosis. (*J. Pediat.*, 1963, 63, 1, 106-112.)

Serre (H.), Picard (J.J.), Barjou (M.C.) et Simon (L.). — Deux observations de dysostose métaphysaire familiale. (*Archives Françaises de Pédiatrie*, 1965, t. XXII, n° 7, pp. 845-854.)

Sèze (S. de) et Ryckewaert (A.). — Chondrodystrophies génotypiques. Maladie des os et des articulations. (Flammarion, 125-164.)

Spahr (A.) et Spahr-Hartmann (I.). — Dysostose métaphysaire familiale. Etude de 4 cas dans une fratrie. (*Helv. Paed. Acta*, 1961, 16, 836-849.)

Stickler (G.B.), Maher (F.T.), Hunt (J.C.), Burk (F.C.) et Rosewaer (J.W.). — Familial bone disease ressembling rickets (hereditary metaphyseal dysostosis). (*Pediatrics*, 1962, 29, 996-1004.)

Toni (E. de). — Su di un caso di malattia di Schmid (disostosi metafisaria). (*Minerva Pediat.*, 1960, 12, 1191-1203.)

Vaandrager (G.F.). — Metafysaire dysostosis. (*Ned. T. Geneesk.*, 1960, 104, 547-552.)

Weil (S.). — Die metaphysären dysostosen. (*Ztschr. Orthop.*, 1957, 89, 1-16.)

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, rue Deparcieux, Paris xiv[e]